


EO

Source: [Legal](#) > [Area of Law - By Topic](#) > [Patent Law](#) > [Patents](#) > [U.S. Patents, European Patents, Patent Abstracts of Japan and PCT Patents](#) 

Terms: **jp 2223513** ([Edit Search](#))

 Select for FOCUS™ or Delivery



01329380 02223513

COPYRIGHT: 1990, JPO & Japio

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

02223513

[Access PDF of Official Patent.](#) (Note: Cost incurred in a later step)

The Adobe Acrobat Reader must be installed on your computer to access Official Patent text.
If you do not have this FREE reader, you can download it now from www.adobe.com

September 5, 1990

GRANULE OR ORAL COMPOSITION FOR MULTIPARTICULATE CONTROLLED-RELEASE

INVENTOR: GROENENDAAL JAN WILLEM; VORK EDOALDUS; DE RONDE HENDRIKUS ADRIANUS G

APPL-NO: 01329380

FILED-DATE: December 19, 1989

PRIORITY: December 20, 1988 - 88 88202983, European Patent Office (EP)

ASSIGNEE-AT-ISSUE: GIST BROCADES NV

PUB-TYPE: September 5, 1990 - Un-examined patent application (A)

PUB-COUNTRY: Japan (JP)

IPC-MAIN-CL: A 61K009#16

IPC ADDL CL: A 61K009#22, A 61K031#29, A 61K031#555, A 61K031#57, A 61K031#60


CORE TERMS: compound, dispersant, resistant, intestine, granules, acid, lower part, corticosteroid, biologically, composition, compounded, medicine

ENGLISH-ABST:

PURPOSE: To efficiently and effectively produce the subject granules suitable for the lower part of intestines by mixing a solid dispersant with water-insoluble carrier particles when a biologically active compound is compounded in a solid dispersant together with an acid-resistant or release-suppressing substance.

CONSTITUTION: When a biologically active substance such as corticosteroid is compounded in solid dispersant together with an acid resistant or release-suppressing substance to produce granules for oral medicine composition targeting a prescribed part of intestines,

especially a part in the lower part of intestine. The method is suitable for granules of medicines such as a corticosteroid, a nonsteroidal antiinflammatory agent and a bismuth compound. Eudragit-S, etc., is preferably used as the acid resistant compound and eudragit-SR, etc., is preferably used as the releasing compound. The composition is especially suitable for tablets.

Source: [Legal](#) > [Area of Law - By Topic](#) > [Patent Law](#) > [Patents](#) > **U.S. Patents, European Patents, Patent Abstracts of Japan and PCT Patents** 

Terms: **jp 2223513** ([Edit Search](#))

View: Full

Date/Time: Wednesday, November 12, 2003 - 10:36 AM EST

[About LexisNexis](#) | [Terms and Conditions](#)

[Copyright](#) © 2003 LexisNexis, a division of Reed Elsevier Inc. All rights reserved.

[illegible]

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36
 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48
 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60
 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72
 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84
 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96
 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108
 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120
 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132
 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144
 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156
 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168
 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180
 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192
 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204
 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216
 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228
 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240
 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252
 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264
 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276
 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288
 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300
 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312
 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324
 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336
 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348
 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360
 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372
 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384
 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396
 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408
 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420
 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432
 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444
 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456
 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468
 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480
 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492
 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504
 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516
 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528
 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540
 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552
 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564
 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576
 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588
 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600
 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612
 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624
 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636
 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648
 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660
 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672
 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684
 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696
 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708
 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720
 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732
 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744
 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756
 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768
 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780
 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792
 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804
 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816
 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828
 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840
 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852
 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864
 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876
 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888
 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900
 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912
 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924
 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936
 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948
 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960
 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970

1. 図 2 の簡単な説明

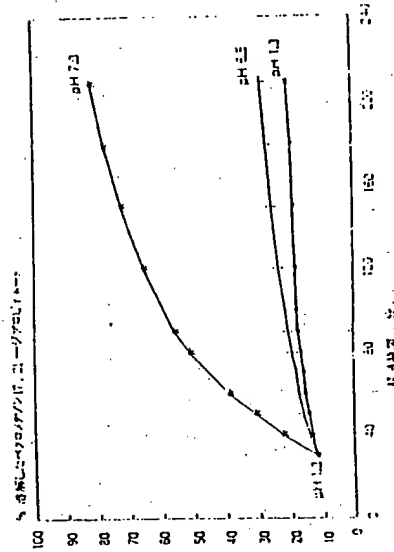
第 1 図は、本角明の一実施例で算出した多岐管
出射管出口用管からの多岐管の長さである。

第 2 図は、本角明の別の実施例で算出した多岐管
出射管出口用管からの多岐管の長さである。

第 3 図は、本角明の更に別の実施例で算出した
多岐管出射管出口用管からの多岐管の長さである。

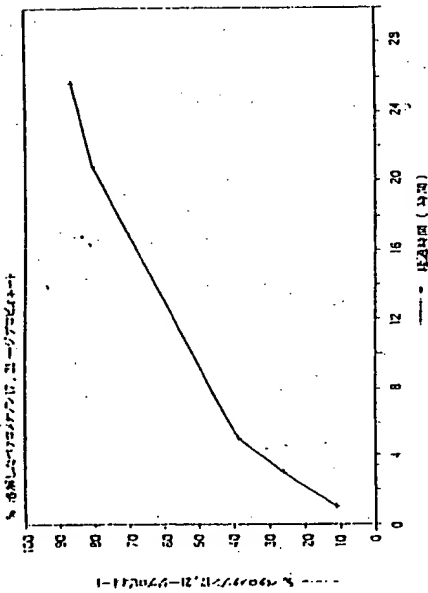
図 1 の長さ (単位は mm)

第 1 図

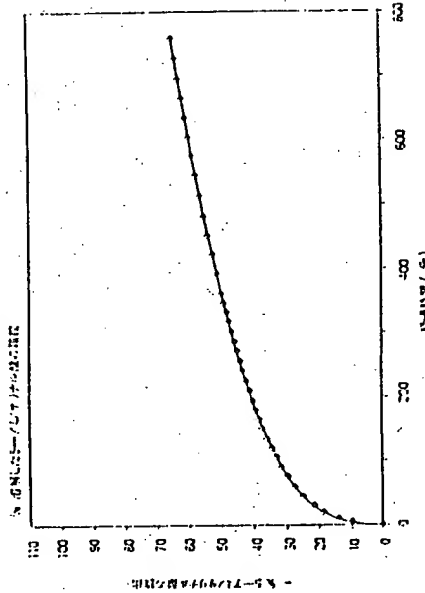


2. 3

第 2 図



第 3 図



公開特許公報 (A) 平2-223513

Int. Cl.

識別記号

特許庁管理番号

公開 平成2年(1990)9月5日

A 61 K 9/16
9/22
31/29K 7621-4C
D 7624-4C
7330-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全8頁)

発明の名称 多粒放出制御経口用組成物のための顆粒

特許 平1-329380

出願 平1(1989)12月19日

優先権主張 1988年12月20日欧州特許機関 (E P) 第88202983.8

発明者 オン ウィレム フレ オランダ国 2611エーエー デルフト コーホルンマルクト
ーネンゲール 4発明者 エドアルデウス フォ オランダ国 2021エスエス ハールレム ポビュリエルス
ルク 27出願人 キスト プロカデス オランダ国 2600エムア デルフト ペーオーボックス
ナームローゼ フェン 1 ワーテリングセウエーグ 1
ノートチャップ

代理人 弁理士 中村 健 外7名

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 多粒放出制御経口用組成物のための顆粒

2. 発明の要旨

(1) 生物学的に活性な物質を、耐酸性又は経口用組成物中に、溶解性、崩壊性又は溶解・崩壊性を用いて分散させることからなる固体分散体の概念を基礎とする多粒放出制御経口用組成物のための顆粒の製造方法において、前記分散体を固化する前に、該分散体を水不溶性担体粒子と混合し、その後、該混合物を当該固形形で加えられた製造方法によりさらに加工することとする方法。

(2) 固体分散体中の生物学的に活性な物質と、耐酸性及び/又は経口用組成物とを含む多粒放出制御経口用組成物のための顆粒であって、該固体分散体が水不溶性担体粒子と混合されていることを特徴とする顆粒。

(3) 前記生物学的に活性な物質がコルチコステロイドであることを特徴とする請求項(1)記載の顆粒。

明

(4) 前記コルチコステロイドがベタメタゾン 17、21-ジプロピオネートであることを特徴とする請求項(1)記載の顆粒。

(5) 前記生物学的に活性な物質が非ステロイド系抗炎症剤であることを特徴とする請求項(1)記載の顆粒。

(6) 前記抗炎症剤が、又はイブuprofenを有してはそれらの代用体であることを特徴とする請求項(1)記載の顆粒。

(7) 前記生物学的に活性な物質がビスファス化合物であることを特徴とする請求項(1)記載の顆粒。

(8) 前記ビスファス化合物がコルチコステロイドであることを特徴とする請求項(1)記載の顆粒。

(9) 前記耐酸性化合物がユードラゲット 5であることを特徴とする請求項(1)〜(8)のいずれか一項に記載の顆粒。

(10) 前記経口用組成物がユードラゲット 45であることを特徴とする請求項(1)〜(9)のいずれか

Abstract (Basic): EP 375063 A

A granulate for multi particulate controlled release oral compsns. comprises a biologically active substance in solid dispersion with an acid-resistant and/or release limiting cpd., and is characterised in that the solid dispersion is mixed with water-insoluble carrier particles.

USE/ADVANTAGE - Multi particulate dosage forms are superior to single unit tablets in that the gastric emptying of the latter tends to be slow and erratic, esp. for a full stomach. The present compsn. also do not suffer from the disadvantages of known similar compsns. In which solid dispersions of the acid-resistant type are deposited on a water-soluble inert core, which are produced by a cumbersome method and which are not suitable for solid dispersions of the release-limiting (pH-independently type). The biologically active substance is pref. a cortico steroid, a non-steroidal anti-inflammatory agent or a bismuth cpd., esp. beclomethasone 17,21-dipropionate, 5- or 4-aminosalicylic

1項に足量の前記。

90 前記水不溶性材料が過量品質を有し、またあることを特徴とする請求項40～49のいずれか1項に記載の組成。

91 前記水不溶性材料の平均粒径が 1×10^{-3} であることを特徴とする請求項40～49のいずれか1項に記載の組成。

92 請求項40～49のいずれか1項に記載された組成を含むする遅延放出剤及び口用組成物。

93 経口であることを特徴とする請求項92記載の遅延放出剤及び口用組成物。

本発明の詳細な説明

(本発明の利用分野)

本発明は、薬の所定の部分、特に薬のトリス成分を目的とした生物学的に活性な物質を含む遅延放出剤(sustained-release controlled release)経口用組成物のための組成、及び該組成を含むする経口用組成物に関する。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

経口用組成物(シナブルユニット又は遅延放出剤の形態)の有効成分が薬を目的としている場合、通常その有効成分に一般又は多量の賦形剤及び/又は粘性性(slowly-releasing)コーティングが与えられる。現在、そのようなコーティングに使用されるものとして、遅延の性質及び混合物が知られている。コーティング材料として、90%90%明細書には、治療的に有効な物質を含むコアを、賦形剤ポリマー及び水不溶性ポリマーを含む一つの層でコーティングすることが記載されている。多量コーティングは、本明細書第1,131,334号明細書に記載されており、これに

よると、薬物含有体が緩衝剤アルカリ性材料、水溶性中間体及び外側のアルカリ性緩衝剤性型で層にコーティングされる。更に、このコーティングされた製剤は、しばしば粘性性がない上、製造が面倒である。従って、緩衝剤の改良が必要となっている。

有効成分を遅延放出剤でコーティングする方法に代わる別の方法として、遅延放出(release modifying)物質中に有効成分を固体分散(solid dispersion)させる概念を用いる方法がある。固体分散は、明らかに単純な機械的混合とは区別されるものであり、溶融法(melting method)、溶媒法(solvent method)、又は溶融-溶媒法(melting-solvent method)により製造された固体状態の不溶性賦形剤中に1種以上の有効成分を分散することと定義される(J.L.Ford, Pharm Acta Helv, 57, 1986, 69)。固体分散の概念は、E.Schickel and V.Obi (Chem, Pharm, Bull, 9, 1981, 666)により、水溶性に乏しい薬物の生物適合性を水溶性賦形剤中に分散させることにより改良するために導入さ

れた。これに続く出版物のうち今日までのものは大部分は、そのような発出が促進された生成物に関する。しかし、同様の概念が持続性(sustained release)生成物にも適用されることが指摘されている。一つの例が特公開第1-077733号公報に記載されており、これには腸内で溶解することが意図されており、同インドメタシンのような非ステロイド消炎薬、及び60-1種以上のph依存性高分子化合物、例えばメタクリル酸と、メタクリレートとのコポリマーを含む非結晶の固体製剤が開示されている。これは、何と時を具の溶媒に溶解し、溶媒を除去し、そして生じた固体を再水化することにより製造される。所定の2種の範囲内にある分子のみが使用され、従って当然ながら物質の相違がある。その上、これらの分子をさらに製剤に加える場合、まずそれらを溶解しなくてはならず、この方法の途中の工程において固体分散体のガラス転移温度に悪影響を与える危険性があり、従って、耐熱性の目的を阻害する。

放出型薬剤 (enhanced release type) 固体分散体、マトリックスのような不溶性担体粒子へ薬剤に溶解するリン脂質カプセル粒子へ含有させることは、各々 M. R. Kim and C. J. Litwinski (J. Pharm. Sci., 66, 1977, 1536) 及び J. L. Ford and M. R. Subramaniam (Pharm. Acta Helv., 55, 1980) に提案されている。

不溶性担体マトリックス (マトリックス) に溶解性薬剤の固体分散体を得ることができることは、A. Hasegawa et al. (Chem. Pharm. Bull., 33, 1985, 1615) に記載されている。この方法は、この固体分散体を不溶性マトリックスコアに充填コーティングするという比較的面倒な操作を含むため、特別な装置が必要とされる。このようにして充填されたマトリックス粒子は球形であり、滑らかであり、それらは高圧の特別な工程なしには崩壊に圧縮することはできない。そのうえ、これらの固体分散体は胃の酸環境内で水性拡散 (aqueous diffusion) を直ちに起こし、これによりコアが溶解し、粒子の形状が変化し、放出特性を予想以上に制御できないものになり、

るので、この方法は放出抑制 (release inhibition) (pH 依存) 型の固体分散体には適さない。

(問題を解決するための手段)

本発明において、不溶性担体の担体粒子は上記の欠点を有しないこと、及び多量に用いられるもので、生物学的に活性な化合物が耐酸性又は放出抑制化合物と共に固体分散体中に配合されている多量に用いられるための顆粒を、該固体分散体を不溶性担体粒子と混合することにより、より効果的且つ効果的に製造することが見出された。

不溶性担体粒子を使用する場合、これらの粒子は、担体コア上に固体を順次的に付着させることなく、固化する前に分散体と簡単に混合できる。完全な混合物が固化した後、さらに当該混合物で知られている前記方法により、例えばインレー、エンタングメント又は押し出しにより顆粒に加えられる。

本発明による方法は、耐酸性薬剤及び放出抑制薬剤の両方に適用されるので、非常に適用性が広い。本方法は、不溶性担体粒子と分散体とを

単に混合するだけなので、特別な装置がいらず、また、顆粒の形状及び多孔性が不均一なので直ちに崩壊に圧縮できるため、非常に効果が良い。

従って、本発明は固体分散の概念を基礎とする多量に用いられるための顆粒を製造する方法を提供し、生物学的に活性な物質を、溶解法、崩壊法又は溶解-崩壊法により耐酸性又は放出抑制薬剤に分散し、得られた分散体が固化する前に、その分散体を不溶性担体粒子と混合し、次いで得られた完全な混合物を当該混合物で知られている前記方法によりさらに加工する。

本発明は、耐酸性及び/又は放出抑制化合物と共に固体分散体中に生物学的に活性な物質を含み、その固体分散体が不溶性担体粒子と混合されていることを特徴とする多量に用いられるための顆粒をも提供する。

本発明の多量に用いられるための顆粒には、原則的には、生物学的に活性なあらゆる化合物、特に酸又は消化酵素に感受性の化合物、例えば治療用 (ポリ) ペプチド、及び胃に不適な化合物

を添加しうるが、本発明の主な用途は腸で局部的に作用することが意図される化合物にあることは理解される。後者の例は、コルチコステロイド及び非ステロイド抗炎症剤化合物、特にベタメタゾン、2-ヒドロキシプロピオン酸及び5-又は4-アミノナフチル酸又はそれらの誘導体である。他の例は、ビスアス化合物、特にコロイドビスアスオプシレートである。2種類又はそれ以上の生物学的に活性な化合物を本発明による組成物に添加することもできることは理解されるであろう。

本発明による組成物に使用される耐酸性及び放出抑制化合物は、当該混合物で該目的のために知られた化合物の1種類又はそれらの組み合わせとしてもよい。公知の耐酸性化合物の例は、ポリメタクリレート、特にユードラグット (EUDRAGIT) L及び S の名前で知られているもの、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアクリレート、セルロースアセチレートアクリレート、セルロースアセチレート、ポリビニルアルコール、及び

は、 β -ラクタムである。ユードリノールが甘味料
い性質性化合物であることが見出されている。

このクルマの価格は、モードJグロト

加の最も抑制化化合物の例は、ユーロラツグ
 脂、一脂及び二脂の名称で知られるトリオクタ
 テレート、ニヒルセルロース及びトリニルセ
 リート、ステアリン酸のような脂肪酸、アレー
 コール及びアレーコールのような脂肪酸、ステ
 アリガル、オクタリガル及びオクタリガル
 コールのような脂肪酸の脂肪酸アルコール、水素化
 ヒマシ油及び水素化海魚油のような水素化植物油、
 油のうのような、及びにアロキセルロース、
 テレートのような脂肪酸モノグリセリドである。
 ユーロラツグ脂が最も強い発汗抑制化化合物で
 あることが見出されている。

固相分岐体中の生物学的に活性な化合物の割合 (No. 54) は、使用される成分に依り、10.1% から 94% の範囲で変化しうる。生物学的に活性な化合物が、コルチコステロイド、例えば、クロロダゾン¹⁷、21-ジクロロビニレートである場合は、その固相分岐体中の割合 (No. 55) は 0.1% から 94% の範囲で変化しうる。

10%、より好ましくは5%~15%である。生物学的に活性な化合物が少なく、安定な非活性化合物、例えば、 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$ 又は $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2$ の誘導体である場合は、その固体成分中の割合(70-95%)は好ましくは20%~90%、より好ましくは5%~30%である。

解糖性又は発酵性植物質中への生物学的に存在する物質の分配のためには、有機又は無機性溶媒を使用してもよい。

有機溶媒としては、ノブレンクロライドが最も適当で、例えばベクロナテン¹⁷、2-ヒドロキシエタノールを抽出剤の両方に分類するのには有用であることが見出されている。既述クロリドは脂溶性の両方に分類するため、及びア-又はβ-アミノグリセロールのようは非スチロイド性炭化水素に分類し且つ抽出剤の両方に分類するためには、ヒドロキシノブレンクロライドの如きは中等の混合物が常規として非常に有用であることが見出されている。

水溶性の生物学的に活性な物質、例えば治療用

1 1

ベナドを耐熱性又は射出成形化化合物中に分散させるために、水溶性溶液を使用する場合、水溶性ポリマー分散体は水溶性添加剤として特に有用であることが見出されている。これらの例は、ポリエーテルアクリレート、例えばユードラジック・L-30・D・ユードラジック・RL-30・D、ユードラジック・45-30・D及びユードラジック・3E-30、-40 若しくは-500の水溶性分散体、オプテクロンエチルセルロース又は（アクアコート（AQUACODAT）の水溶性分散体、及びオプテクロンセルロースアセチートフラスター（アクアテリック（AQUATERICK）の水溶性分散体である。

本発明による組成物中に単独で又は組み合わせて使用される非芳香性固体の例は、明炭化セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、コロイド性酸化ケイ素、ペントナイト、マグネシウムアルミニウムシリケート及びカオリンである。微結晶性セルロース、例えばアビセル (AVICEL) の商標名で知られているものが、好ましい例として見出されている。

2

同体積のけまし平均粒径は、約0.1 μ であり、顆粒（同体+同体分枝体）のけまし平均粒径は0.1~2 μ であり、よりけましくは0.5~1.2 μ である。

本発明による錠剤は、当該は所分分野で知られて
いる味口用のあらゆる製剤、例えば菓糖 (sachet)、
カプセル、及び好ましくは希望により薬学的に
適合しうる賦形剤を含有することもできる製剤に
適用しうる。

よ、本説明による積戻を含む分賦制は、一般的に
分賦制固有の技術的利点を有し、さらに累積成
績であることの利点、即ち、買内で解決して、市
場に傾倒性をもって買を出るのに充分に小さい積
戻を積出すという利点をも有する。また、本説
明による積戻を含む分賦制は、少量の水で解決
して、貯へておくことのできる分賦制となりうる

、多量の粗用成物の質内容物抽出、炭化及び
 精製との順であるが、より大きなクランブル
 ーのものは異なることが、例えば S. S. Pava
 et al., *Env* 1986 27: 886-892 により知られてい

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

した。その後、主成分分析で、処理中に
「アノキサゾン」を、2.1%の「ピロリン酸」
と「セリウム」を添加し、そして其溶液を「アルミナ」に
「ター」中、1.8日目の「アノキサゾン」10%に増え、
（5時間分）で増加した。完全な混合物を「ター」に
1時間分断的に乾燥させ、常に「ター」を「ター」
1.5%とした。その後、焼成して「ター」の孔の「ター」
レーティンググループに属した。得られた物は「ター」
らに「ター」〜「ター」で12時間、約2.5日目の「ター」
になるまで乾燥した。そのうちの「ター」は「ター」
の自由体積を有した。エタノール及び「ター」
「ター」の乾燥を「ター」に「ター」したところ、
0.1〜1.2%であった。

項は下記の如きの如きである。

| <u>粒径 (μm)</u> | <u>全体に対する割合 (%)</u> |
|----------------|---------------------|
| > 1000 | 2.6 |
| 1000 ~ 800 | 21.3 |
| 800 ~ 400 | 30.2 |
| 600 ~ 400 | 26.0 |
| 400 ~ 200 | 14.9 |

13

間である四角は斜を要した。斜の1箇当たり
の費用は117円で、3箇のベクロメタゼン
17、2-ニゾプロピオネート及び26箇のユ
ドラジット-8を含むしていた。

これらの試料の溶解度を、400 ml のビーカー中の300 ml の pH7 のリン酸緩衝液、1% のヒトアクリゲール1000 中で試験した。アグロオパクタスターラーは600 rpm の速度を有する。得られた時間を取った媒体の試料中の中のベクノタゾン17、2-ジブロボジオネートを抽出した。これにより、pH7 のリン酸緩衝液に2% のヒトアクリゲール1000 中の400 ml のベクノタゾン17、2-ジブロボジオネートを標準として、HPLC に法を用いて定量化した。結果は図2 図に示すように、明らかに特異性の計測を示している。

5 18 07 5

炭素原子のエチルセルローズ75%及び水酸化ヒ
 ドラシ酸75%を1:1:75%のメチレンクロライド
 中に溶解した。その後、5000%の5-アミノク

200

5. 9

成分分析により、固相分離体の材料が、同じ成分
のポリプロピレン 17、2-エチルプロピレート
結晶及びエポキシ樹脂の単純な機械的混合
物とは異なることが証明された。混合物がポリ
プロピレン 17、2-エチルプロピレートに特徴的
な 17.0 における急激な吸熱を示したのに対し、
固相分離体は 23.0 付近で吸熱を示さなかつた。

積月中のベクトル・プロダクトは、21-22のベクトル・プロダクトの合計は、11.11に等しいところ、11.11/21.22であった。

५३५

製煉法であるコリドン⁽¹⁾は、炭素アセチレン⁽²⁾と、 C_2H_2 と C_2H_4 の混合、炭化水素の精製と C_2H_2 とを混合し、10分間混合した。続いて、炭素アセチレンとスチアレン酸マグネシウム⁽³⁾とを混合し、さらに2分間混合した。その後、得られた塊を、ベンゼンとアセトンで溶解し、精製設備に入れ、真空で乾燥し、純度が $5 \sim 7\text{K}$ まで入り、製煉時間(10分以内)が0.1Nの日に1中、3.7まで $3 \sim 5$ 分

20

ケイ素液を上記溶液に分配し、そしてこの分配液をメタノールとエタノールの不溶性液体である四塩化ヒルコース450gに2分間で添加し、1分間当たり60回転で攪拌した。残いて、完全な混合物を凡そ1.00gの間に過した。得られた固形物を50〜60℃で12時間乾燥になるまで乾燥し

これらの預投の総称を、USP-IIIにより、
 37℃で、液状物を1000rpmで回転させて試
 験した。555℃の預投を1000rpmのpH7.5の
 リン酸緩衝液に入れ、これに0.1%のプルロニッ
 ク (PLURONIC) F68 を添加した。洋炭素ナトリウ
 ムシリンゲンスチレンを用いた分光器を用いて
 226nmにおける吸収を12時間隔での間隔で
 測定した。5-アミノノリチル酸含有量、
 0.1%のプルロニックスF68を含有するpH7.5のリ
 ン酸緩衝液中の5-アミノノリチル酸226nm
 吸収を標準とした吸光度を用いて計算した。
 結果は、第四に示すように預投からの抽出
 の抽出を明らかに示している。